



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SECUKINUMABUM

INDICAȚIE: în tratamentul hidradenitei supurative active, moderate până la severe (acnee inversă), la adulți cu un răspuns inadecvat la terapia sistemică convențională a HS

Data depunerii dosarului

30.04.2024

Numărul dosarului

14536

PUNCTAJ: 34



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: SECUKINUMABUM

1.2. DC: Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut; Cosentyx 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

1.3 Cod ATC: L04AC10

1.4 Data eliberării APP: 15 ianuarie 2015

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	SOL. INJ. ÎN STILOU INJECTOR PREUMPLUT	SOL. INJ. ÎN STILOU INJECTOR PREUMPLUT
Concentrație	150 mg/ml	300 mg/2 ml
Calea de administrare	subcutanată	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 stilou preumplut (stilou Senso Ready) x 1 ml sol. inj.	Cutie cu 1 stilou preumplut (stilou UnoReady) x 2 ml sol. inj.

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 606/28.06.2024:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 stilou preumplut (stilou Senso Ready) x 1 ml sol. inj.	Cutie cu 1 stilou preumplut (stilou UnoReady) x 2 ml sol. inj.
Concentrație	150 mg/ml	300 mg/2ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2.413,04	4.754,89
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2.413,04	4.754,89

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Cosentyx este indicat în tratamentul hidradenitei supurative active, moderate până la severe (acnee inversă), la adulți cu un răspuns inadecvat la terapia sistemică convențională a HS.

Doze și mod de administrare

Cosentyx se va utiliza sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat Cosentyx.

Doze

Hidradenita supurativă (HS)

Doza recomandată este de 300 mg de secukinumab administrată prin injecție subcutanată, cu doza inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de doza lunară de întreținere. În funcție de răspunsul clinic, doza de întreținere poate fi crescută la 300 mg la fiecare 2 săptămâni. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau sub forma a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă)

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală / insuficiență hepatică

Cosentyx nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind administrarea dozelor.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Cosentyx la copii cu vârsta sub 6 ani, cu psoriazis în plăci și în categoriile artritei idiopatice juvenile (AIJ) AAE și APSJ nu au fost stabilite.

Siguranța și eficacitatea Cosentyx la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani în alte indicații nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Cosentyx se va administra prin injecție subcutanată. Dacă este posibil, trebuie evitată injecția în zonele de piele afectate de psoriazis. Nu agitați seringă sau stiloul injector.

După o instruire adecvată în tehnica de injecție subcutanată, pacienții își pot autoinjecta Cosentyx sau acesta poate fi administrat de un aparținător dacă medicul consideră că acest lucru este adecvat. Cu toate acestea, medicul trebuie să asigure urmărirea pacienților. Pacienții sau aparținătorii trebuie instruiți să injecteze întreaga cantitate de Cosentyx în conformitate cu instrucțiunile furnizate în prospect. Instrucțiuni complete de administrare sunt furnizate în prospect.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: Imunosupresoare, inhibitori de interleukină.

Secukinumab este un anticorp IgG1/ κ monoclonal complet uman care se leagă selectiv și neutralizează citokina proinflamatorie interleukină-17A (IL-17A). Secukinumab funcționează prin acțiune asupra IL-17A și inhibarea interacțiunii sale cu receptorul IL-17, care este exprimat în diverse tipuri de celule, inclusiv keratinocite. Ca rezultat, secukinumab inhibă eliberarea citokinelor proinflamatorii, chemokinelor și mediatorilor deteriorării tisulare și reduce contribuțiile mediate de IL-17A la bolile autoimune și inflamatorii. Concentrațiile relevante clinic de secukinumab ajung la nivelul pielii și reduc markerii inflamatori locali. Ca o consecință directă, tratamentul cu secukinumab reduce eritemul, indurația și descumarea prezente la nivelul leziunilor specifice psoriazisului în plăci.

IL-17A este o citokină naturală care este implicată în răspunsurile inflamatorii și imune normale. IL-17A joacă un rol esențial în patogeniza psoriazisului în plăci, hidradenitei supurative, artritei psoriazice și spondiloartrită axială (spondilitei anchilozante and spondiloartrită axială, fără afectare radiografică) și este prezentă în concentrații

crescute la nivelul pielii care prezintă leziuni spre deosebire de pielea care nu prezintă leziuni la pacienții cu psoriazis în plăci precum și la nivelul țesutului sinovial la pacienții cu artrită psoriazică. IL-17A este, de asemenea, prezentă în concentrații crescute în leziunile asociate hidradenitei supurative și au fost observate valori serice crescute ale IL-17A la pacienții afectați. De asemenea, frecvența celulelor care produc IL-17 a fost semnificativ mai mare în măduva osoasă subcondrală de la nivelul suprafețelor articulare la pacienții cu spondilită anchilozantă. De asemenea, a fost identificat un număr crescut de limfocite care produc IL-17A la pacienții cu spondiloartrită axială, fără afectare radiografică. Inhibarea IL-17A s-a dovedit eficace în tratamentul spondilitei anchilozante, astfel stabilind rolul-cheie al acestei citokine în spondiloartrita axială.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI SECUKINUMABUM și DC Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut și DC Cosentyx 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut, pentru indicația terapeutică: „*Cosentyx este indicat în tratamentul hidradenitei supurative active, moderate până la severe (acnee inversă), la adulți cu un răspuns inadecvat la terapia sistemică convențională a HS*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

Hidradenita supurativă - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Hidradenita supurativă (HS) este o afecțiune inflamatorie dureroasă, cronică, recurentă și debilitantă a foliculului pilosebaceu, care apare la indivizii cu predispoziție genetică. HS se manifestă în mod tipic prin leziuni inflamatorii dureroase, profunde, mai ales noduli inflamatori și abcese, care progresează cu formare de cicatrici și supurații, ce duc la secreții neplăcute în părțile corpului care au glande apocrine. Leziunile inflamatorii sunt agravate în timpul progresiei bolii prin formarea de tracturi sinusoidale și fistulizare și pot duce la cicatrizare hipertrofică, având un impact posibil asupra funcției. Cele mai frecvente zone afectate sunt axilele, zona inghinală și regiunea ano-genitală.

Evoluția leziunii este stadială: inflamare, abcedare, fistulizare, cicatrizare vicioasă, uneori cu tendință de cronicizare și cu recidive frecvente.

Hidradenita supurativă denumită și „*absces tuberos*” sau boala lui Verneuil este o supurație acută a glandelor sudoripare. Afecțiunea este clasificată (Hurley) în trei stadii de severitate:

- Stadiul I - formarea de abcese, unice sau multiple, fără traiecte sinuzale și fără semne de cicatrizare.
- Stadiul II - abcese recurente cu traiecte sinuzale și cicatrizare.
- Stadiul III – afectare difuză sau multiple abcese și traiecte interconectate, dispuse pe întreaga suprafață afectată.

Diagnosticul hidradenitei supurative este adesea întârziat în medie cu 7 ani din cauza asemănării cu alte condiții. Diagnosticul clinic implică recunoașterea caracteristicilor morfologice (noduli, tuneluri și cicatrici), a localizării în zonele intertriginose și a cronicității. Jumătate dintre pacienți prezintă simptome prodromale cum ar fi arsuri, usturime, durere, prurit, căldură sau hiperhidroză, care pot preceda apariția leziunilor cu 12 până la 48 de ore. Factorii declanșatori includ menstruația, creșterea în greutate, stresul, schimbările hormonale, căldura excesivă și transpirația. Persoanele afectate sunt în general în stare bună și afebrile la anamneză, cu excepția cazurilor în care există o infecție secundară sau boală avansată.

Hidradenita supurativă este o componentă a tetradei de ocluzie foliculară, împreună cu acneea conglobată, celulita cu disecție a scalpului și sinusul pilonidal. Un diagnostic de hidradenita supurativă ar trebui să determine evaluarea posibilei coexistențe a acestor condiții. Medicii ar trebui să ia în considerare, de asemenea, asocierile cu sindromul metabolic, dislipidemia, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, boala inflamatorie intestinală (în special boala Crohn) și spondiloartropatia în timpul evaluării. Sindroamele precum artrita piogenă, pioderma gangrenosum, acneea, hidradenita supurativă (PAPASH) și pioderma gangrenosum, hidradenita acneică supurativă (PASH), posibil legate de o mutație a genei PSTPIP1, necesită de asemenea o atenție deosebită.

HS are un impact extrem de negativ asupra calității vieții și efecte psihologice devastatoare, cu un impact mai mare decât în cazul multor alte boli dermatologice. Pacienții cu HS suferă adesea și de depresie, izolare socială, sănătate sexuală afectată și dificultăți în îndeplinirea îndatoririlor de muncă. De asemenea, pacienții cu hidradenită supurativă experimentează o serie de comorbidități care pot contribui la reducerea speranței de viață.

Epidemiologie

Boala debutează după pubertate, iar femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbații într-un raport de 3:1. Preponderența la femei poate fi explicată prin factori specifici, cum ar fi influența estrogenilor asupra inflamației. HS apare de obicei după pubertate când glandele apocrine sunt stimulate de hormonii sexuali, cu atenuare după menopauză.

Factorii de risc includ obezitatea, fumatul, predispoziția genetică, microtraumatismele locale (epilarea, rasul, utilizarea deodorantului în exces, lenjerie strâmtă care irită pielea), tulburări hormonale și antecedentele de acnee severă. Deși estimările epidemiologice ale prevalenței variază semnificativ (0,03% până la 4,0%) și există diferențe geografice, o prevalență de aproximativ 0,1% până la 1% este acceptată de comunitatea științifică.

La bărbați regiunea cea mai afectată este cea ano-genitală, iar la femei, regiunea axilară. Boala Verneuil (BV) este mai frecventă la pacienții cu boală Crohn. Relația dintre cele două afecțiuni este susținută de asemănarea din punct de vedere clinic, histologic și epidemiologic, cum ar fi prezența fistulelelor, inflamației granulomatoase, cicatricilor și a debutului după pubertate. Carcinomul scuamos reprezintă o complicație care de obicei este observată la bărbații cu BV inghinală.

Management și tratament

În prezent, ghidurile de tratament recomandă o varietate de tratamente medicale pentru gestionarea hidradenitei supurative, precum antibiotice topice și sistemice, terapii hormonale, retinoizi, imunomodulatori sistemici și agenți biologici. Terapia combinată recurentă folosind mai multe antimicrobiene reprezintă primul pas pentru controlul simptomelor la pacienții cu HS. Totuși, este recunoscut faptul că HS nu este o boală infecțioasă, ci o afecțiune inflamatorie cronică, cu nivele crescute de markeri inflamatori sistemici. Prin urmare, agenții antiinflamatori sistemici reprezintă o strategie terapeutică mai potrivită decât antibioticele. Odată ce apare fibroza ireversibilă, tratamentul medical poate doar controla unele simptome, în timp ce singura opțiune pentru gestionarea leziunilor fibrotice este chirurgia.

Tratamentul cu antibiotice topice reprezintă opțiunea de primă linie pentru boala incipientă și necomplicată. Clindamicina administrată topic a demonstrat a fi cea mai eficientă și poate fi o opțiune adecvată ca tratament adjunctiv la terapia orală. Boala de stadiu I conform clasificării Hurley, fără tuneluri ale pielii sau cicatrizare, poate fi tratată cu antibiotice tetraciclinice orale (de exemplu, doxiciclină), agenți antiandrogeni (de exemplu, spironolactona) și metformină.

Tetraciclinele ar trebui întrerupte și alți agenți menținuți dacă răspunsul pacientului este satisfăcător după 2 până la 3 luni. Un alt tratament cu tetraciclină ar trebui inițiat dacă apare îmbunătățire, dar este nesatisfăcător. În cazul în care răspunsul clinic rămâne nesatisfăcător după 2 până la 3 luni de tratament cu același regim sau al doilea tratament cu tetraciclină, se poate lua în considerare trecerea la o combinație de clindamicină orală și rifampină, dapsonă sau acitretin.

Tratamentul inițial pentru stadiile II și III conform clasificării Hurley este similar cu cel pentru boala de stadiu I. Este important să se ia în considerare reacțiile potențiale la tratament în timpul planificării terapeutice. Pacienții ar trebui să fie informați despre efectele adverse ale acestor medicamente înainte de a începe tratamentul.

În cazul în care pacientul răspunde slab după 2 până la 3 luni de tratament inițial, nu răspunde la al doilea tratament terapeutic de 2 până la 3 luni sau este refractar la tratament în cazul unui caz de stadiu I conform clasificării Hurley, ar trebui să se ia în considerare terapia chirurgicală sau biologică.

În prezent, adalimumab (Humira), un anticorp anti-TNF- α , este singurul tratament biologic aprobat pentru tratarea adulților cu HS moderată până la severă.

Prognosticul hidradenitei supurative este variabil. Afecțiunea este incurabilă și are un curs cronic, recidivant. Întârzierile de diagnostic și tratament la începutul evoluției bolii și condițiile comorbide precum fumatul și obezitatea agravează adesea prognosticul. Boala Hurley în stadiul III are cel mai slab prognostic, dar identificarea precoce poate ajuta la prevenirea complicațiilor.



Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea secukinumab au fost evaluate la 1 084 pacienți în două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, de fază 3, la pacienți adulți cu hidradenită supurativă (HS) moderată până la severă, care au fost eligibili pentru terapie biologică sistemică. La momentul initial, pacienții au prezentat cel puțin cinci leziuni inflamatorii care să afecteze cel puțin două zone anatomice. În studiul 1 privind HS (SUNSHINE), respectiv studiul 2 privind HS (SUNRISE), 4,6% și 2,8% dintre pacienți au prezentat stadiul Hurley I, 61,4% și 56,7% au prezentat stadiul Hurley II și 34,0% și 40,5% au prezentat stadiul Hurley III. Procentul pacienților cu greutate corporală ≥ 90 kg a fost de 54,7% în studiul 1 privind HS și 50,8% în studiul 2 privind HS. Pacienții din aceste studii au avut un diagnostic de HS moderată până la severă de cel puțin 7,3 ani și 56,3% dintre participanții la studii au fost de sex feminin.

În studiul 1 privind HS și studiul 2 privind HS, 23,8%, respectiv 23,2% dintre pacienți au fost tratați anterior cu un medicament biologic. 82,3%, respectiv 83,6% dintre pacienți au fost tratați anterior cu antibiotice sistemice.

Studiul 1 privind HS a evaluat 541 pacienți și studiul 2 privind HS a evaluat 543 pacienți, dintre care 12,8%, respectiv 10,7% au primit concomitent antibiotic în doză stabilă. În ambele studii, pacienții randomizați pentru a li se administra secukinumab au administrat 300 mg subcutanat în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmat de 300 mg la intervale de 2 săptămâni (Q2W) sau la intervale de 4 săptămâni (Q4W). În săptămâna 16, pacienții din grupul placebo au fost realocați pentru a li se administra secukinumab 300 mg în săptămânile 16, 17, 18, 19 și 20, urmat fie de secukinumab 300 mg Q2W, fie secukinumab 300 mg Q4W.

Obiectivul principal în ambele studii (studiul 1 privind HS și studiul 2 privind HS) a fost procentul pacienților care au atins Răspunsul clinic în hidradenita supurativă, definit ca o reducere cu cel puțin 50% a numărului de abcese și noduli inflamatorii, fără o creștere a numărului de abcese și/sau a numărului de drenaje ale fistulei față de valoarea inițială (HiSCR50) în săptămâna 16. Reducerea durerii cutanate cauzate de HS a fost evaluată ca obiectiv secundar în datele centralizate din studiul 1 privind HS și studiul 2 privind HS, utilizând o Scală numerică de evaluare (NRS) la pacienții care au fost incluși în studii cu un scor initial de 3 sau mai mult. În studiul 1 privind HS și studiul 2 privind HS, un procent mai mare de pacienți tratați cu secukinumab 300 mg Q2W a atins răspunsul HiSCR50, cu o scădere a numărului de abcese și noduli inflamatori (AN) comparativ cu placebo în săptămâna 16. În studiul 2 privind HS, a fost observată de asemenea o diferență privind răspunsul HiSCR50 și numărul AN la administrarea schemei de secukinumab 300 mg Q4W. În grupul în care s-a administrat secukinumab 300 mg Q2W, în studiul 1 privind HS și în grupul în care s-a administrat secukinumab 300 mg Q4W, în studiul 2 privind HS, un număr mai mic de pacienți a prezentat acutizări comparativ cu placebo până în săptămâna 16. Un procent mai mare de pacienți tratați cu secukinumab 300 mg Q2W (date centralizate) a prezentat o scădere clinic relevantă a nivelului de durere asociat cu HS comparativ cu placebo în săptămâna 16 (Tabelul 1).

Tabelul 1: Răspuns clinic în studiul 1 privind HS și studiul 2 privind HS în săptămâna 16¹

	Studiul 1 HS			Studiul 2 HS		
	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W	Placebo	300 mg Q4W	300 mg Q2W
Număr de pacienți randomizați	180	180	181	183	180	180
HiSCR50, n (%)	61 (33,7)	75 (41,8)	82 (45,0*)	57 (31,2)	83 (46,1*)	76 (42,3*)
Număr AN, modificare medie % față de momentul inițial	-24,3	-42,4	-46,8*	-22,4	-45,5*	-39,3*
Acutizări, n (%)	52 (29,0)	42 (23,2)	28 (15,4*)	50 (27,0)	28 (15,6*)	36 (20,1)
	Date centralizate (Studiul 1 HS și studiul 2 HS)					
	Placebo		300 mg Q4W	300 mg Q2W		
Număr de pacienți cu NRS ≥ 3 la momentul inițial	251		252	266		
$\geq 30\%$ scădere a durerii la nivelul pielii, răspun NRS30, n (%)	58 (23,0)		84 (33,5)	97 (36,6*)		

1 - Pentru abordarea datelor lipsă a fost implementată imputația multiplă.

n: Numărul mediu rotunjit de subiecți cu răspunsuri la 100 imputații.

*- Semnificativ statistic față de placebo în funcție de ierarhia predefinită cu valoare alpha predefinită=0,05.

AN: Abcese și noduli inflamatorii; HiSCR: Răspuns clinic în hidradenita supurativă; NRS: Scală numerică de evaluare.

În ambele studii, debutul acțiunii secukinumab a apărut devreme, în săptămâna 2, eficacitatea a crescut progresiv până în săptămâna 16 și s-a menținut până în săptămâna 52. Au fost observate îmbunătățiri pentru obiectivele principale și secundare cheie, la pacienții cu HS, indiferent de tratamentul anterior sau concomitent cu antibiotic.

Răspunsurile HiSCR50 s-au îmbunătățit în săptămâna 16 atât la pacienții care nu au administrat medicamente biologice anterior, cât și la cei expuși la acestea. Au fost demonstrate îmbunătățiri mai mari în săptămâna 16 față de valoarea inițială comparativ cu placebo în ceea ce privește calitatea vieții prin prisma stării de sănătate, măsurată conform Indicelui dermatologic privind calitatea vieții.

Profilul de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt infecții ale căilor respiratorii superioare (17,1%) (cel mai frecvent, rinofaringită, rinită).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din studiile clinice și din raportările de după punerea pe piață (Tabelul 2) sunt enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții menționate primele. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În plus, categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Peste 20.000 pacienți au fost tratați cu secukinumab în studii clinice oarbe și deschise, în diverse indicații (psoriazis în plăci, artrită psoriazică, spondiloartrită axială, hidradenită supurativă și alte afecțiuni autoimune), reprezentând 34 908 pacienți ani de expunere. Dintre aceștia, peste 14.000 pacienți au fost expuși la secukinumab timp de minimum un an. Profilul de siguranță al secukinumab este același pentru toate indicațiile.

Tabelul 2: Lista reacțiilor adverse din studii clinice¹⁾ și din experiența de după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare
	Frecvente	Herpes oral
	Mai puțin frecvente	Candidoză orală
		Otită externă
		Infecții ale căilor respiratorii inferioare
Cu frecvență necunoscută	Tinea pedis	
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Candidoză mucocutanată (inclusiv candidoză esofagiană)
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Neutropenie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Reacții anafilactice
Tulburări oculare	Frecvente	Cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Conjunctivită
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Rinoree
	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Boală intestinală inflamatorie
	Rare	Urticarie
		Eczemă dishidrozică
		Dermatită exfoliativă ²⁾
Cu frecvență necunoscută	Vasculită de hipersensibilitate	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Piodermită gangrenoasă
	Frecvente	Fatigabilitate

1) - Studii clinice controlate cu placebo (fază III) la pacienții cu psoriazis în plăci, artrită psoriazică, SpAax-nr și HS, expuși la 300 mg, 150 mg, 75 mg sau placebo timp de până la 12 săptămâni (psoriazis) sau 16 săptămâni (artrită psoriazică, SpAax-nr și HS) de tratament.

2) - Au fost raportate cazuri la pacienți diagnosticați cu psoriazis.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

În perioada controlată cu placebo a studiilor clinice privind psoriazisul în plăci (un total de 1.382 pacienți tratați cu secukinumab și 694 pacienți tratați cu placebo timp de până la 12 săptămâni), au fost raportate infecții la 28,7% dintre pacienții tratați cu secukinumab comparativ cu 18,9% dintre pacienții tratați cu placebo. Majoritatea infecțiilor au constat în infecții ale căilor respiratoria superioare, ușoare până la moderate, non-grave, cum este rinofaringita, care nu au necesitat încetarea tratamentului. A existat o creștere a candidozei mucoaselor sau pielii, în concordanță cu mecanismul de acțiune, dar cazurile au fost ușoare sau moderate ca severitate, non-grave, care au răspuns la tratamentul standard și nu au necesitat încetarea tratamentului. Infecțiile grave au apărut la 0,14%

dintre pacienții tratați cu secukinumab și la 0,3% dintre pacienții tratați cu placebo.

Pe întreaga durată a tratamentului (un total de 3 430 pacienți tratați cu secukinumab timp de până la 52 săptămâni la majoritatea pacienților), infecțiile au fost raportate la 47,5% dintre pacienții tratați cu secukinumab (0,9 per pacient-an de urmărire). Au fost raportate infecții grave la 1,2% dintre pacienții tratați cu secukinumab (0,015 per pacient-an de urmărire).

Ratele de apariție a infecțiilor, observate în studiile clinice privind artrita psoriazică și spondiloartrita axială (spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială, fără afectare radiografică), au fost similar celor observate în studiile privind psoriazisul.

Pacienții cu hidradenită supurativă sunt mai susceptibili la infecții. În perioada controlată cu placebo a studiilor clinice privind hidradenita supurativă (un total de 721 pacienți cărora li s-a administrat secukinumab și 363 pacienți cărora li s-a administrat placebo timp de până la 16 săptămâni), infecțiile au fost numeric mai multe comparativ cu cele observate în studiile privind psoriazisul (30,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat secukinumab comparativ cu 31,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Cele mai multe au fost non-grave, ușoare sau moderate ca severitate și nu au necesitat întreruperea definitivă sau temporară a tratamentului.

Neutropenie

În studii clinice de fază 3 privind psoriazisul, neutropenia a fost observată mai frecvent la administrarea de secukinumab decât la administrarea de placebo, cu toate acestea, majoritatea cazurilor au fost ușoare, tranzitorii și reversibile. Neutropenia $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE Grad 3) a fost raportată la 18 din 3 430 (0,5%) pacienți cărora li s-a administrat secukinumab, fără dependență de doză și fără relație temporală cu infecțiile în 15 din 18 cazuri. Nu au fost raportate cazuri de neutropenie mai severă. În celelalte 3 cazuri au fost raportate infecții ușoare, cu răspuns obișnuit la tratamentul standard și care nu au necesitat întreruperea tratamentului cu secukinumab. Frecvența neutropeniei în artrita psoriazică, spondiloartrita axială (spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială, fără afectare radiografică) și hidradenita supurativă a fost similară frecvenței în psoriazis. Au fost raportate cazuri rare de neutropenie $<0,5 \times 10^9/l$ (grad 4 CTCAE).

Reacții de hipersensibilitate

În studiile clinice, au fost observate urticarie și cazuri rare de reacție anafilactică la secukinumab.

Imunogenitate

În studiile clinice privind psoriazisul, artrita psoriazică, spondiloartrita axială (spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială, fără afectare radiografică) și hidradenita supurativă, mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu secukinumab au dezvoltat anticorpi la secukinumab până la 52 săptămâni de tratament. Aproximativ jumătate din anticorpii determinați de tratament au fost neutralizanți, dar acest lucru nu a fost asociat cu pierderea eficacității sau cu anomalii farmacocinetice.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 4 octombrie 2023, a considerat că **beneficiul terapeutic** al medicamentului cu DCI SECUKINUMABUM și DC COSENTYX 150 mg și 300 mg, soluție injectabilă în seringă preumplută și în stilou injector preumplut, *pentru tratamentul hidradenitei supurative active, moderate până la severe (HS, boala Verneuil) la adulți cu un răspuns inadecvat la tratamentul sistemic convențional al HS, este scăzut.*

Având în vedere:

- demonstrarea în două studii de fază III cu același protocol care au inclus pacienți adulți cu hidradenită supurativă moderată până la severă, majoritatea fiind tratați cu antibiotice (aproximativ 83%) înainte de includere:
 - ✓ a superiorității secukinumabului (300 mg la fiecare 2 săptămâni) față de placebo în cele două studii SUNSHINE și SUNRISE, cu un efect modest asupra ansamblului criteriilor de evaluare, inclusiv procentul de răspuns la scorul HiSCR50 (criteriul principal de evaluare; diferențe de aproximativ 11%, $p = 0,007$ și $p = 0,0149$), cu reducerea numărului de leziuni inflamatorii și cu îmbunătățirea scorului durerii cutanate NRS30 (analiză combinată a celor două studii),
 - ✓ a superiorității secukinumabului (300 mg la fiecare 4 săptămâni) față de placebo doar în studiul SUNRISE, cu un efect modest asupra procentului de răspuns la scorul HiSCR50 (diferență de 15%, $p = 0,0022$), cu reducerea numărului de leziuni inflamatorii și cu reducerea numărului de episoade acute;
- rezultatele exploratorii pe termen mediu, în săptămâna 52, sugerând menținerea răspunsurilor clinice observate în săptămâna 16 pentru ambele scheme de tratament;
- profilul de tolerabilitate al secukinumabului pe termen scurt (16 săptămâni) și pe termen mediu (52 săptămâni) similar cu cel stabilit în alte indicații ale autorizației de punere pe piață și similar între cele două scheme de tratament;
- lipsa beneficiului demonstrat în ceea ce privește calitatea vieții, deși aceasta este în mod deosebit afectată în formele moderate până la severe ale acestei boli, cu excepția scorului de durere NRS30 doar pentru schema de dozare Q2W;
- lipsa demonstrației unui impact asupra utilizării intervențiilor chirurgicale programate (anularea sau reducerea amplitudinii acestora);
- lipsa unei comparații cu adalimumab (HUMIRA), alt tratament folosit în hidradenită supurativă cu o indicație identică celei de la COSENTYX (secukinumab).

Comisia consideră că COSENTYX (secukinumab) 150 mg și 300 mg, soluție injectabilă în seringă preumplută și stilou injector (pen) preumplut, *nu aduce nicio îmbunătățire serviciului medical oferit (ASMR V)* în strategia terapeutică pentru managementul hidradenitei supurative active moderate până la severe la adulți.

Locul în strategia terapeutică

COSENTYX (secukinumab, anti-IL17) este un tratament de linia a 2-a după un răspuns insuficient la tratamentul cu antibiotice în formele moderate până la severe de HS activă la adulți. COSENTYX (secukinumab) poate fi utilizat ca alternativă sau în asociere cu antibiotice. În absența datelor comparative cu HUMIRA (adalimumab, anti-TNF α), locul COSENTYX în raport cu acest medicament nu poate fi precis determinat. Ambele medicamente oferă o eficacitate modestă în tratamentul hidradenitei supurative active moderate până la severe la adulții care au eșuat în terapia cu antibiotice.

[NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)](#)

Conform ghidului de evaluare, TA935, publicat la data de 6 decembrie 2023, Secukinumab este recomandat ca o opțiune pentru tratamentul hidradenitei supurative (acnee inversa) active moderate până la severe la adulți, cu un răspuns inadecvat la tratamentul sistemic convențional, *numai dacă*:

- adalimumab nu este adecvat, nu a funcționat sau și-a pierdut eficacitatea;
- compania îl furnizează în conformitate cu acordul comercial stabilit.

Se recomandă evaluarea răspunsului la secukinumab după primele 16 săptămâni de tratament și continuarea tratamentului doar dacă există dovezi clare ale unui răspuns, definit ca:

- o reducere cu 25% sau mai mult a numărului total de abcese și noduli inflamatori, și
- nicio creștere a abceselor și fistulelor drenante.

Tratamentul actual pentru persoanele cu hidradenită supurativă moderată până la severă, atunci când tratamentul sistemic convențional (de exemplu, antibiotice orale) nu a funcționat suficient de bine, este adalimumab. Pentru această evaluare, compania a solicitat ca secukinumab să fie luat în considerare doar pentru persoanele care nu pot utiliza adalimumab sau a căror afecțiune nu a răspuns sau a încetat să mai răspundă la acesta. Aceasta nu include toți pacienții pentru care secukinumab este autorizat.

Dovezile din două studii clinice arată că secukinumab îmbunătățește în general simptomele hidradenitei supurative moderate până la severe mai mult decât placebo la persoanele pentru care compania a solicitat să fie luat în considerare.

Estimările cost-eficacitate pentru secukinumab se încadrează în ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS (Serviciul Național de Sănătate). Prin urmare, secukinumab este recomandat.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 2592 din 12 ianuarie 2024 prezintă următoarele concluzii: pentru indicația terapeutică „tratatamentul hidradenitei supurative (HS) moderate până la severe (acnee inversată) la adulți cu un răspuns inadecvat la terapia sistemică convențională pentru HS”, secukinumabum (Cosentyx®) este acceptat pentru **utilizare restricționată** în cadrul NHS Scotland. **Restricția SMC** se referă la pacienții adulți cu HS activă, moderată până la severă, pentru care adalimumabul este contraindicat sau altfel nepotrivit, inclusiv la cei care nu au răspuns sau au pierdut răspunsul la tratamentul anterior cu adalimumab.

În două studii de fază III efectuate la pacienți cu HS moderată până la severă, proporția pacienților care au obținut un răspuns clinic (definit ca o scădere de cel puțin 50% a numărului de abcese și noduli inflamatori [AN] fără creșterea a numărului de abcese și/sau a numărului de fistule drenante) a fost semnificativ crescută cu secukinumab (la fiecare două săptămâni) comparativ cu placebo.

Avizul SMC se aplică doar în contextul unui aranjament aprobat al Schemelor de Acces pentru Pacienți NHS Scotland (PAS) care oferă rezultatele cost-eficacitate pe care s-a bazat decizia sau a unui preț PAS/de listă echivalent sau mai mic.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului A23-51, publicat la data de 12 septembrie 2023, s-a evaluat *existența unui beneficiu suplimentar* al secukinumabului față de terapia de comparație adecvată (ACT), care este adalimumabum, pentru *pacienții adulți cu hidradenită supurativă activă, moderată până la severă (acnee inversă), care au avut un răspuns inadecvat la terapia sistemică convențională.*

Deoarece nu există studii relevante disponibile pentru evaluarea beneficiilor, nu există indicii despre un beneficiu suplimentar al secukinumabului comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT). Prin urmare, **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Decizia G-BA emisă la data de 7 decembrie 2023 pentru indicația terapeutică: „Cosentyx este indicat pentru tratamentul hidradenitei supurative active, moderate până la severe (acnee inversă) la adulți cu un răspuns inadecvat la terapia sistemică convențională pentru HS”, conform autorizației de punere pe piață din 26 mai 2023, **nu dovedește un beneficiu suplimentar** al secukinumabului față de terapia de comparație adecvată. Terapia de comparație adecvată (ACT) a fost determinată de G-BA și este reprezentată de adalimumabum.

Pentru populația țintă care trebuie evaluată, nu există date comparative pentru secukinumab față de ACT. În studiile pentru aprobare CAIN457M2301 și CAIN457M2302, s-a realizat o comparație randomizată cu placebo pe o durată de 16 săptămâni. Din aceste studii nu s-a putut trage concluzii cu privire la beneficiul suplimentar al secukinumabului față de terapia de comparație adecvată. În concluzie, **beneficiul suplimentar al secukinumabului față de terapia de comparație adecvată nu este dovedit.**

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorul autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services România SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI SECUKINUMABUM și DC Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut și DC Cosentyx 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut, având indicația terapeutică: „Cosentyx este indicat în tratamentul hidradenitei supurative active, moderate până la severe (acnee inversă), la adulți cu un răspuns inadecvat la terapia sistemică convențională a HS”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 12 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Belgia, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Luxemburg, Olanda, Slovacia, Spania, Suedia și Marea Britanie.

4. COSTURILE TERAPIEI

Având în vedere următoarele definiții, conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

Anexa 1, art.1, lit.c:

“c) **comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceleași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”;**

Anexa 2, secțiunea I, lit.A, punctul 23:

“1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceleași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per**

pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”,

comparatorul validat de către DETM pentru calculul costurilor terapiei este medicamentul cu **DC AMSPARITY (DCI ADALIMUMABUM)**.

Solicitantul a ales ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei, medicamentul **inovator cu DC Humira (DCI ADALIMUMABUM)**. Acesta **nu corespunde** criteriilor de alegere a comparatorului prezentate mai sus.

Conform OMS 564/499/2021 actualizat, **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 371 cod (L04AB04):**

DCI ADALIMUMABUM*)

*) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024

Introducere

Hidradenita Supurativă (H.S.) este o afecțiune inflamatorie cronică, recurentă, invalidantă care poate debuta cel mai frecvent după pubertate. Se apreciază prevalența ca fiind aproximativ 1% cu o prevalență mai mare la femei decât la bărbați conform literaturii de specialitate. H.S. este o boală multifactorială din care menționăm mecanisme genetice (predispoziția ereditară), factori imunologici dar și tulburări hormonale sau asocieri cu sindrom metabolic. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecțiuni.

1. Indicația terapeutică

Tratamentul Hidradenitei Supurative active, moderate până la severă la pacienții adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional

Scoruri și Clasificare

Clasificarea H.S. este încă un subiect de dezbatere deoarece sunt dezvoltate mai multe scoruri de severitate. Amintim stadializarea Hurley, Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR), Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI), modified Hidradenitis Suppurativa Score (mHS), International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) etc. Cu toate acestea, cel puțin pentru clasificarea inițială într-un grad de severitate, cea mai utilizată este clasificarea Hurley cu cele trei stadii de severitate. Se recomandă, în vederea evaluării succesului sau eșecului terapeutic menționarea valorilor inițiale și a scorurilor HiSCR și IHS4.

Clasificarea Hurley:

- Stadiul I - noduli inflamatori, abcese unice sau multiple, fără traiecte sinuoase (fistulizare) și fără cicatrice
- Stadiul II - abcese recurente cu traiecte sinuoase unice sau multiple (fistule) și cicatrice
- Stadiul III - afectare difuză sau aproape difuză, cu cicatrici extinse, numeroase fistule și abcese interconectate

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se considera afecțiune severă la un scor mai mare sau egal cu 10.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți (peste 18 ani):

- pacientul suferă de hidradenita supurativă forma moderat-severă (Hurley II) de peste 6 luni

și

- DLQI ≥ 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- a devenit ne-respnsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puțin 3 luni de la inițierea tratamentului și

- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 3 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:

- o antibioterapie sistemică

o retinoizi aromatici sistemici

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

• pacientul este la risc sa dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- sunt cu o boală cu recădere rapidă sau necesită intervenții chirurgicale repetate

și

- managementul terapeutic implică o intervenție chirurgicală

2. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adolescenți cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani:

- pacientul suferă de hidradenita supurativă forma moderat-severa (Hurley II) de peste 3 luni

și

- cDLQI \geq 10

și

- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului **și**

- îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:

o antibioterapie sistemică

o retinoizi aromatici sistemici

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

• pacientul este la risc sa dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- sunt cu o boală cu recădere rapidă sau necesită intervenții chirurgicale repetate

și

- managementul terapeutic implică o intervenție chirurgicală

3. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice.

Contraindicații absolute (se vor exclude):

- pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese (fără legătură cu H.S.), tuberculoză activă, infecții oportuniste;

- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția acelor terapii pentru care aceasta contraindicație nu se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului);

- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicita avizul explicit al medicului infecționist)

- hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);

- orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

- infecție HIV sau SIDA

- sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);

- afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);

- boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);

- se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).

- orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

III. Diagnosticul pacientului cu H.S.

- diagnosticul pacientului suferind de H.S. se realizează pe baza anamnezei, antecedentelor heredocolaterale și personale și a examenului clinic cu stadializare prin clasificarea Hurley

- calitatea vieții pacientului suferind de H.S. se evaluează pe baza scorului DLQI

- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu H.S. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliți (Na^+ , K^+), ASAT, ALAT, GGT, AgHBs, Ac anti HVC, examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijirea cărora este în evidență. În cazul afecțiunilor care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toți pacienții cu H.S. în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

IV. Tratamentul pacientului cu H.S.

H.S. este o afecțiune cu evoluție cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în H.S. își propun să obțină remisiunea sau diminuarea leziunilor, apariția de noi leziuni sau trecerea lor dintr-o fază inițială într-o fază avansată (inclusiv drenaj) și să reducă simptomatologia subiectivă. Fiind o boală cronică, cu numeroase perioade de acutizare, tratamentul se poate efectua o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor de acutizare nu este previzibilă și leziunile pot evolua uneori către formele severe chiar cu modificări ireversibile. Din aceste motive, medicația în H.S. trebuie să fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o opțiune de tratament foarte puțin utilizată ca monoterapie (poate în formele ușoare) dar mai ales ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Discutăm totuși despre o terapie cu acțiune limitată dat fiind că H.S. este o boală imunologică cu implicarea multor citokine proinflamatorii din care amintim TNF-alfa sau IL-17.

Tratamentul chirurgical al H.S. este o metodă care trebuie utilizată cu discernământ mai ales în leziunile sechelare (fistulă, tunel etc) sau poate pentru leziuni incipiente solitare. Aceste terapii se pot efectua atât în spital cât și în ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu antibiotice, retinoizi aromatici sau alte medicații în general simptomatice (în special în pusee), în funcție de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de H.S. se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistematică actuală cu utilizarea de agenți biologici induce remisiuni de lungă durată și permite o calitate a vieții normală a pacienților cu forme moderat sau severe de H.S.

Terapiile biologice disponibile în România

• **Adalimumab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulți - peste 18 ani

Adalimumab - original și biosimilar este indicat în tratamentul H.S. forma moderată până la severă, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original și biosimilar recomandată la adulți este de 160 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 80 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni, la 14 zile după doza inițială. După ziua 29 se poate lua în calcul administrarea de 80 mg la 14 zile sau 40 mg la 7 zile.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 - 17 ani

Adalimumab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul H.S. forma moderată până la severă la adolescenți cu vârsta începând de la 12 ani.

Pentru adolescenții cu greutate peste 30 kg, doza inițială este de 80 mg urmată de administrarea de 40 mg la fiecare două săptămâni începând cu săptămâna 1. În cazul unui răspuns necorespunzător se poate lua în considerare o doză 80 mg la două săptămâni sau 40 mg săptămânal sub atenta monitorizare.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.(...)”

Pe baza celor prezentate anterior, medicamentul cu **DC AMSPARITY (DCI ADALIMUMABUM)** va fi utilizat pentru calculul costurilor terapiei.

Calculul costurilor terapiei cu DC AMSPARITY 40mg/0,8ml soluție injectabilă în seringă preumplută

Conform RCP:

Doza recomandată de Amsparity la pacienții adulți cu hidradenită supurativă (HS) este inițial de 160 mg în Ziua 1 (administrată sub formă de patru injecții a 40 mg într-o zi sau sub formă de două injecții a 40 mg pe zi, două zile consecutive), urmată de 80 mg două săptămâni mai târziu în Ziua 15 (administrată sub formă de două injecții a 40 mg într-o zi). Două săptămâni mai târziu (Ziua 29) se continuă cu o doză de 40 mg în fiecare săptămână sau 80 mg o dată la două săptămâni (administrată sub forma a două injecții a 40 mg într-o zi).

Cost terapie per pacient

	<i>AMSPARITY 40mg/0,8ml soluție injectabilă în seringă preumplută - Cutie cu 2 seringi preumplute + 2 tampoane cu alcool medicinal (3 ani)</i>
<i>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</i>	1.623,14 lei
<i>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</i>	811,57 lei
<i>Necesar flacoane per an</i>	54
<i>Necesar flacoane/ 3 ani</i>	158
<i>Cost terapie/ 3 ani</i>	128.228,06 lei

Calculul costurilor terapiei cu DC Cosentyx 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

Conform RCP:

Doza recomandată este de 300 mg de secukinumab administrată prin injecție subcutanată, cu doza inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de doza lunară de întreținere. În funcție de răspunsul clinic, doza de întreținere poate fi crescută la 300 mg la fiecare 2 săptămâni. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau sub forma a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

Cost terapie per pacient

	<i>Cosentyx 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut - Cutie cu 1 stilou preumplut (stilou UnoReady) x 2 ml sol. inj.</i>
<i>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</i>	4.754,89 lei
<i>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</i>	4.754,89 lei
<i>Necesar flacoane per an</i>	16
<i>Necesar flacoane/ 3 ani</i>	40
<i>Cost terapie/ 3 ani</i>	190.195,60 lei

La data prezentei evaluări, calculul costurilor terapiei relevă faptul că DC Cosentyx **generează mai mult de 48,32 % costuri față de comparator, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, respectiv un impact bugetar pozitiv.**



Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, atât în cazul terapiei cu medicamentul evaluat, cât și în cazul terapiei cu medicamentul comparator, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate ale comparatorului și ale medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

Precizări DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Novartis Pharma Services România SRL, a depus la dosarul de evaluare al medicamentului cu DCI SECUKINUMABUM și DC Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut și DC Cosentyx 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut, pentru indicația terapeutică „Cosentyx este indicat în tratamentul hidradenitei supurative active, moderate până la severe (acnee inversă), la adulți cu un răspuns inadecvat la terapia sistemică convențională a HS”, adresa nr. 511/19.04.2024 înregistrată la CNAS cu nr. RG 2875/22.04.2024, privind **exprimarea disponibilității Novartis de a încheia un Protocol cu CNAS în condițiile prevăzute de art.220, alin.(2) și art.221, alin.(1) lit.m) din Legea nr.95/2006 republicată. Conform acesteia, în ipoteza includerii condiționate a medicamentului Cosentyx (DCI SECUKINUMABUM) în Listă pentru indicația menționată anterior, Novartis se angajează să susțină un procent de 10% din valoarea trimestrială a consumului de medicamente Cosentyx (DCI SECUKINUMABUM) suportate din FNUASS și din bugetul Ministerului Sănătății pe durata executării contractului cost-volum pentru această indicație terapeutică (i.e. 12 luni începând cu luna în care s-a eliberat prima prescripție medicală cu medicamentul care face obiectul contractului cost-volum, conform art. 9 alin (5) din Ordinul nr.735/976/2018 actualizat). Procentul de 10% va fi suportat de către Novartis suplimentar față de contribuția trimestrială datorată, conform OUG nr.77/2011 în baza contractului cost-volum care va fi încheiat pentru Cosentyx pentru indicația menționată.**

În acest context, DETM aduce în atenție următoarele aspecte:

- Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, Anexa 2, secțiunea I, lit.A, subpct.1 al Notei de la pct.23, **comparatorul validat este biosimilarul cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA (PAM) prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. La data prezentei evaluări**, conform Ordinului CNAS nr. 800/28.06.2024 pentru modificarea și completarea Ordinului CNAS nr. 634/202, biosimilarul cu cel mai mic PAM, rambursat în Listă este medicamentul cu **DC AMSPARITY 40mg/0,8ml soluție injectabilă în seringă preumplută**. Medicamentul cu **DC Humira (DCI ADALIMUMABUM)** propus de solicitant, nu corespunde criteriilor de alegere a comparatorului pentru calculul costurilor terapiei.

La data prezentei evaluări, pe baza calcului costului terapiei prezentat anterior, pentru ca medicamentul cu DC Cosentyx să genereze mai mult de 5% economii față de medicamentul cu DC AMSPARITY, compania Novartis ar trebui să suporte suma de cel puțin 68.378,943 lei/pacient eligibil/3 ani (diferența de valoare dintre costurile reale ale terapiei cu Cosentyx și costurile terapiei cu Cosentyx care ar aduce economii de cel puțin 5% la bugetul statului, față de comparator, per pacient eligibil, pentru perioada de tratament de 3 ani calendaristici, în baza contractului cost-volum care va fi încheiat cu CNAS).

- Novartis Pharma Services România SRL nu și-a exprimat disponibilitatea de a încheia un protocol cu CNAS, conform prevederilor subpct. 2 al Notei de la pct. 23, Cap I, Anexa 2 din O.M.S. nr. 861/2014, actualizat, prin care ***DETM să aibă posibilitatea de a calcula costul terapiei luând în considerare costul rezultat ca urmare a aplicării condițiilor menționate în adresa de exprimare a disponibilității. În acest sens, DETM nu are atribuții referitoare la stabilirea și calcularea contribuției trimestriale datorată de către companie*** în baza încheierii contractului cost-volum pentru Cosentyx cu CNAS, pentru indicația depusă (aceste atribuții revenind companiei pe baza datelor transmise de CNAS, conform prevederilor legislative ale O.U.G. nr.77/2011 actualizată), pentru ***a putea valida faptul că actuala propunere a companiei referitoare la susținerea unei valori corespunzătoare unui procent de 10% suplimentar față de contribuția trimestrială datorată în baza încheierii contractului cost-volum cu CNAS, ar reflecta diferența dintre costurile menționate mai sus, pentru care terapia cu Cosentyx ar genera economii de cel puțin 5% la buget față de comparator.***
- Pentru acordarea celor 30 de puncte conform prevederilor criteriului 4.1 din Tabelul nr.4 și a includerii condiționate în Listă a medicamentului Cosentyx pentru indicația HS, DETM trebuie să justifice faptul că, propunerea companiei se reflectă în calculul costurilor terapiei, iar pe baza acesteia, terapia cu Cosentyx generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului.

Pe baza argumentelor prezentate mai sus, ***DETM nu are posibilitatea de aplicare a condițiilor menționate în adresa de exprimare a disponibilității companiei în calculul costurilor terapiei și de acordare a punctajului maxim de 30 de puncte aferente criteriului 4.1 din Tabelul nr.4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.***

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	7
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0
TOTAL	34

6. CONCLUZIE

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **SECUKINUMABUM** și DC **Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut** și DC **Cosentyx 300 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut**, pentru indicația terapeutică: „*Cosentyx este indicat în tratamentul hidradenitei supurative active, moderate până la severe (acnee inversă), la adulți cu un răspuns inadecvat la terapia sistemică convențională a HS*”, întrunește punctajul de **neincludere** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



Referințe bibliografice:

1. RCP Cosentyx (*Cosentyx, INN-secukinumab (europa.eu)*)
2. EPAR Cosentyx (*Cosentyx, INN-secukinumab (europa.eu)*)
3. Aviz HAS (*COSENTYX 150 mg et 300 mg, (has-sante.fr)*)
4. NICE GUIDANCE (*Secukinumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa (nice.org.uk)*)
5. SMC ADVICE 2592 (*secukinumab-cosentyx-final-jan-2024-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk)*)
6. Decizie IQWiG (*A23-51 - Secukinumab - Extract of dossier assessment - Version 1.0 (iqwig.de)*)
7. Decizie G-BA (*https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/962/#nutzenbewertung*)
8. Ghiduri EADV (*European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa - Zouboulis - 2015 - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library*)
9. *https://www.aad.org/public/diseases/a-z/hidradenitis-suppurativa-overview*
10. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534867/*

Raport finalizat in data de:03.09.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu